

**DIE WIRKUNG SACCHAROSEREICHER ODER
MALTOSE REICHER FORMELDIÄT AUF
HARNSÄURE- UND LACTATSPIEGEL IM
SERUM UND HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG
IM URIN BEI GESUNDEN PERSONEN**

Thomas Pichlmaier

1975

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. med. N. Zöllner

DIE WIRKUNG SACCHAROSEREICHER ODER MALTOSEREICHER
FORMELDIÄT AUF HARNSÄURE- UND LACTATSPIEGEL IM SERUM
UND HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG IM URIN BEI GESUNDEN PERSONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thomas Pichlmaier
aus München

1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Priv.Do. Dr. med. G. Wolfram

Korreferent: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 3. 1975

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. METHODIK	3
a. Formeldiät	5
b. Durchführung	5
c. Bestimmungsmethoden	5
Harnsäurebestimmung	
Lactatbestimmung	
3. ERGEBNISSE	7
4. DISKUSSION	11
5. ZUSAMMENFASSUNG	14
6. LITERATURANGABEN	15
7. ANHANG (Tabellen, Abbildungen)	19

1. EINLEITUNG

In der westlichen Welt ist Saccharose ein Bestandteil der Nahrung als Kalorienträger und Süßungsmittel. Experten schätzen den durchschnittlichen täglichen Verbrauch pro Kopf der Bevölkerung einiger Länder auf 100 - 150 g (8). In dieser Saccharosemenge sind 50 - 75 g Fructose enthalten (8). Dem in der Stärke des Getreides und der Kartoffel enthaltenen Disaccharid Maltose kommt eine nicht mindere Bedeutung zu (20). Weiterhin finden die Spaltprodukte dieser beiden Disaccharide, nämlich Glucose und vor allem Fructose, verbreitete Anwendung bei der parenteralen Ernährungstherapie. Gerade nach intravenöser Applikation von Fructose wiesen mehrere Autoren einen Anstieg der Serumharnsäure nach (9, 10, 18, 24). Über die Wirkung oraler Saccharosegaben liegen wenige Veröffentlichungen vor (8, 30), außerdem erstreckten sich diese Versuche nur über sehr kurze Zeit.

HERMAN et al. (16) stellten bei diätisch behandelten, also saccharosearm ernährten, Diabetikern einen niedrigeren Harnsäurespiegel im Blut fest als dies bei unbehandelten Diabetikern der Fall war. PROIR und Mitarbeiter (27) fanden bei ihren Untersuchungen an den Maoris in Neuseeland, daß die in den Städten ansässigen Mitglieder dieses Stammes wesentlich häufiger an Harnsäurediathesen erkrankten als dies bei ihren Stammesbrüdern der Fall war, die in ihrer gewohnten Umgebung auf dem Land an ihren einfachen Ernährungsgewohnheiten festgehalten hatten (27).

Die Erfahrung aus Kriegs- und Notzeiten zeigt, daß Gicht bei knapper Ernährung viel seltener auftritt als in Zeiten einer üppigen Lebensweise (30, 23).

MERTZ (23) stellt fest, daß 10 - 15 Jahre in einer Wohlstandsgesellschaft genügen die latente Erkrankung sichtbar werden zu lassen.

Da der Zusammenhang von Gicht und Luxuskonsum als gesichert angesehen werden kann (23), wobei neben dem Verzehr purinreicher Nahrungsmittel auch übermäßige Zufuhr von Nahrungsmitteln ausschlaggebend ist (30), könnte die Wirkung von Saccharose und verwandter Disaccharide auch für die Pathogenese der Hyperurikämie wichtig sein.

Der folgende Ernährungsversuch sollte zeigen, wie sich der Serumharnsäurespiegel, der Blutlactatspiegel und die Harnsäureausscheidung bei stoffwechselgesunden Versuchspersonen unter saccharose- und maltosereicher Kost verhalten. Die Nahrung durfte dabei nur eines der beiden Disaccharide in reiner Form enthalten, um eine Verfälschung des Ergebnisses zu vermeiden. Diese Voraussetzung erfüllt nur eine Formeldiät (34).

2. METHODIK

Sechs stoffwechselgesunde Versuchspersonen, zwei weibliche (Nr. 1, 2) und vier männliche (Nr. 3, 4, 5, 6), im Alter von 23 - 24 Jahren erhielten eine flüssige Formeldiät in drei verschiedenen Zusammensetzungen. Diese Formeldiät enthielt die lebensnotwendigen Nahrungsbestandteile in definierter und somit genau abwäg- und bestimmbarer Form.

Dem eigentlichen, sich über vier Perioden zu je neun Tagen erstreckenden Versuch war eine Periode von ebenfalls neun Tagen vorgeschoben, in der die Versuchspersonen die normale, für sie gewohnte Nahrung zu sich nahmen und genau über Zusammensetzung und Menge Buch führten. So konnten der gewohnte durchschnittliche Kalorienverbrauch der Versuchspersonen errechnet und die Grundlagen für eine wirklich isokalorische Formeldiät geschaffen werden. Dabei ergab sich für die beiden weiblichen Versuchspersonen (Nr. 1, 2) ein Kalorienverbrauch von 2500 Cal, für drei der männlichen (Nr. 3, 4, 5) 3000 Cal und für die letzte männliche Versuchsperson (Nr. 6) 3500 Cal.

Die Formeldiät der ersten Periode, die zur Eingewöhnung, und die der dritten Periode, die zur Normalisierung der Parameter in Blut und Urin zwischen saccharose- und maltosereicher Periode eingeschoben wurde, setzten sich in ihren Nährstoffen annähernd wie die Nahrung vor dem Versuch zusammen. In diesen beiden Versuchsabschnitten enthielt die Formeldiät 37,2 % der gesamten Energie in Form von Fett und 44,4 % in Form von Kohlenhydraten (siehe Tabelle 1).

Die Formeldiät der zweiten Versuchspersiode enthielt 79,1 % der Energie als Saccharose, die als gewöhnlicher Rohrzucker gegeben wurde, und 6,3 % der Energie als Fettanteil (siehe Tabelle 2).

Die Formeldiät des letzten Versuchsabschnittes beinhaltete wiederum 6,3 % der Energie als Fett, sowie einen Kohlenhydratanteil von 78,6 % als Maltose (siehe Tabelle 3). Der Eiweißanteil blieb während der vier Versuchsperioden konstant.

Das Multivitaminpräparat "Supradyn" (Fa. Roche), eine Kapsel pro Tag, deckte den Bedarf an Vitaminen und Spurenelementen.

Die Versuchspersonen konnten ihre Formeldiät durch beliebig große, aber abgemessene Flüssigkeitsmengen ergänzen, die sich aber ausschließlich aus ungesüßtem oder mit Süßstoffen versetzten Tee oder Kaffee, sowie Mineralwasser oder Leitungswasser zusammensetzten. Es war erlaubt, den Geschmack der Formeldiät mit Kaffeepulver, Tee-extrakt, Zimt und Zitronensaft oder Vanille zu verbessern.

In der Normalkostperiode wurde den Versuchspersonen an vier Tagen morgens gegen 7.30 Uhr Nüchternblut abgenommen. In den darauffolgenden vier Perioden erfolgte jeden dritten Tag zwischen 7.00 und 7.30 Uhr eine Nüchternblutabnahme.

Ein bis zwei Tage vor Beginn eines neuen Versuchsabschnittes wurde den Versuchspersonen gegen 14.00 Uhr Blut abgenommen, wobei sie angehalten wurden, 1 - 2 Stunden vor der Abnahme ein Drittel bis ein Viertel ihrer Formeldiät, je nach Gesamtenergiezufuhr, zu sich zu nehmen. Im Serum wurden Harnsäure und Lactat untersucht.

Weiterhin sammelten alle Versuchspersonen den 24-Stunden-Urin, dem nach Durchschütteln eine Probe zur Bestimmung der Harnsäure entnommen wurde.

Alle Versuchspersonen mußten sich täglich wiegen, um durch einigermaßen konstantes Körpergewicht gleiche Voraussetzungen für die saccharose- und maltosereiche Formeldiätperiode zu schaffen.

Die Harnsäure in Serum und Urin wurde nach der von ZÖLLNER (33) angegebenen Methode bestimmt, die eine Modifikation des Verfahrens nach PRÄTORIUS und POULSEN (26, 27) darstellt und die die Harnsäurebestimmung bei großer Spezifität wesentlich vereinfacht und beschleunigt hat. Durch das Enzym Uricase wird Harnsäure zu Allantoin abgebaut. Die Aufspaltung des Imidazolringes zwischen C_5 und N_7 führt zum Verschwinden der typischen UV-Absorption bei $293\text{ m}\mu$ (26). Für die Bestimmung stand eine fertige Glycinpuffer-Stammlösung zur Verfügung, die eine Molarität von 0,66 aufweist und deren pH 9,3 beträgt.

Diese Glycinpuffer-Stammlösung wurde mit destilliertem Was-

ser 1 : 10 verdünnt, um für die jeweilige Versuchsserie eine Gebrauchslösung zu erhalten. Diese Lösung muß wegen der geringen Haltbarkeit (ein Tag) zu jeder Bestimmung neu angesetzt werden. Als Enzympräparat fand die von PRÄTORIUS (25) angegebene Uricase Löwens (Löwens chem. Fabrik, Kopenhagen) Verwendung. Der Inhalt einer Ampulle "Uricase Löwens" (75E) ergibt in 0,25 ml Puffergebrauchslösung gelöst die Uricase-Stammlösung. Diese Uricase-Stammlösung verdünnt man mit Puffergebrauchslösung im Verhältnis 1 : 100 und erhält eine Uricase-Gebrauchslösung, deren Eigenextinktion im Versuch zwischen 0,016 und 0,020 lag und sich somit im Rahmen der qualitätsbedingten tolerierbaren Abweichung bewegte.

Zur eigentlichen Bestimmung werden 0,4 ml Serum mit Puffergebrauchslösung auf 10 ml aufgefüllt, ebenso verdünnt man 0,1 ml Harn auf 10 ml. Die Untersuchungen werden in Doppelbestimmungen durchgeführt. Zur Photometrie werden folgende Ansätze hergestellt:

1. Zur Bestimmung der Eigenextinktion des Enzyms
 - a. Leerwert: 3 ml Puffer-Gebrauchslösung
 - b. Eichwert: 2 ml Puffer-Gebrauchslösung und
1 ml Uricase-Stammlösung
2. Zur Bestimmung des Extinktionsabfalls in Serum und Urinverdünnung
 - c. 2 ml Serumverdünnung und
1 ml Uricase-Gebrauchslösung
 - d. 2 ml Serumverdünnung und
1 ml Puffer-Gebrauchslösung

Für die Urinverdünnung gilt der gleiche Ansatz. Die Fermentzugaben bei 1_b und 2_c werden zuletzt einpipettiert. Alle Ansätze müssen gut durchgeschüttelt werden und sollten bei Zimmertemperatur 20 min. stehen, um einen konstanten Extinktionsabfall zu erreichen. Die photometrische Bestimmung erfolgt am Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von $293\text{ m}\mu$, also bei UV-Licht, mit Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke.

Zur Bestimmung der Eigenextinktion des Enzyms wird der Leerwert (1_a)

auf 0 eingestellt und der Eichwert (1_b) dagegen abgelesen. Bei der Bestimmung des Extinktionsabfalls im Serum wird mit 2_c auf 0 abgeglichen und dagegen der Ansatz 2_d abgelesen.

Da nach PRÄTORIUS und POULSEN (25, 26) sich die Konzentration der Harnsäure in einer Lösung der Extinktionsdifferenz vor und nach der Uricaseeinwirkung proportional verhält, berechnet sich die Harnsäure nach den von ZÖLLNER (33) erarbeiteten theoretischen Grundlagen, wie folgt:

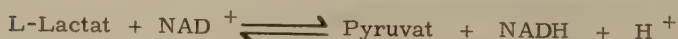
$$\text{Harnsre. im Serum} \quad \frac{(E + E') \cdot 100}{2} = \text{Hs mg\%}$$

$$\text{Harnsre. im Urin} \quad (E + E') \cdot 200 = \text{Hs mg\%}$$

Bei der Berechnung der Harnsäure im Urin muß das Ergebnis mit der Gesamttagesmenge des Urins multipliziert werden, um die Harnsäure im 24-Stunden-Urin zu erhalten.

Die Lactatwerte im Blut wurden unter Verwendung der Biochemica-Test-Combination "Lactat" (Fa. Boehringer, Mannheim) bestimmt, der die Methode von HOHORST (19) zugrunde liegt. Die Photometrie erfolgte am Zeiss-Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von $366 \text{ m}\mu$ mit Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke.

L-Lactat wird in der von Lactat-Dehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktion durch NAD zu Pyruvat oxydiert.



Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der Seite von L-Lactat und NAD. Durch NAD-Überschuß, alkalisches Milieu und Abfangen des gebildeten Pyruvats mit Hydrazin kann das Gleichgewicht völlig auf die Seite von Pyruvat und NADH verschoben werden. Die während der Reaktion gebildete NADH-Menge ist äquivalent der L-Lactat-Menge. NADH ist Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei 366, 340 oder $334 \text{ m}\mu$ leicht zu bestimmen (19).

3. ERGEBNISSE

In der Normalkostperiode wiesen die sechs Versuchspersonen mittlere Harnsäurewerte im Serum, zwischen 3,9 mg% und 5,0 mg% auf, wobei die zwei weiblichen Versuchspersonen (Nr. 1, 2) durchschnittlich 4,2 mg% und die vier männlichen (Nr. 3, 4, 5, 6) Werte zwischen 3,6 mg% und 5,1 mg% hatten (siehe Tabelle 4). Die höchsten Einzelwerte wurden am letzten Tag der Normalkostperiode erreicht, da die Versuchspersonen an diesem Tag in Erwartung der Formeldiät erhebliche Mengen an Nahrungspurinen und Alkohol zu sich nahmen. Diese letzten Werte vor Beginn der Formeldiätperioden werden aus den eben genannten Gründen bei der Berechnung von Mittelwerten (Abbildung 1) ausgespart.

Die Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin der sechs Versuchspersonen ergab während der Normalkost, zwischen 362 mg und 785,7 mg schwankend, einen Durchschnitt von 597,9 mg (Tabelle 5, Abbildung 2).

Der Lactatspiegel unterlag bei den sechs Versuchspersonen einer geringen Schwankung zwischen 6,1 mg% und 6,6 mg% und erreichte einen durchschnittlichen Wert von 6,5 mg% (Tabelle 6, Abbildung 3).

Die Mittelwerte, die in den Versuchsperioden als repräsentativ für die jeweilige Periode angegeben werden, errechnen sich nur aus den Werten der zweiten und dritten Blutabnahme dieser Versuchsperiode. Da sich die Werte in diesem Zeitraum bei der für die entsprechende Periode typischen Formeldiät auf einem relativ konstanten Spiegel eingependelt haben. Die Werte der ersten Blutabnahme einer Versuchsperiode unterliegen einer zu starken Beeinflussung durch die Formeldiät der vorangegangenen Versuchsperiode und werden deshalb ausgespart.

In der ersten Formeldiätperiode, der Periode mit einer im Vergleich zur Ernährung vorher isokalorischen Formeldiät, war der starke Abfall des Serumharnsäurespiegels im Nüchternserum am auffälligsten. Der anfangs starken Verminderung folgte ein geringer Anstieg bei der sechsten und achten Blutabnahme, wobei jedoch ein um 0,8 mg% kleinerer Durchschnittswert, nämlich 3,6 mg% als in der vor-

angegangenen Normalkostperiode erreicht wurde. Über dem Durchschnittswert lagen vier Versuchspersonen (Nr. 1, 2, 4, 6), darunter zwei Versuchspersonen (Nr. 3, 5) (Abbildung 1). Bei Blutabnahme 6 war zuwenig Blut von den Versuchspersonen (Nr. 3, 4, 5, 6) abgenommen worden, deswegen konnte die Harnsäure im Serum nicht untersucht werden.

Entsprechend dem Abfall des Serumharnsäurespiegels verminderte sich die Harnsäureausscheidung anfangs stark, später kontinuierlich auf 323,4 mg/24 h im Durchschnitt. Der Lactatspiegel im Blut blieb mit durchschnittlich 6,5 mg% nahezu unverändert.

Die zweite Formeldiätperiode mit einem Kohlenhydratanteil von 79,1 % in Form von Saccharose ließ den Serumharnsäurespiegel der sechs Versuchspersonen im Vergleich zur vorausgegangenen Periode auf durchschnittlich 4,2 mg% ansteigen, wobei der Anstieg kontinuierlich erfolgte, die Spitze mit 4,2 mg% (Blutabnahme 10) genau in der Mitte der Periode lag und gegen Ende ein geringer Abfall der Werte zu verzeichnen war.

Die Harnsäureausscheidung nahm gering ab und erreichte, ohne großen Schwankungen unterworfen zu sein, im Durchschnitt 309,5 mg/24 h.

Noch deutlicher als der Anstieg der Serumharnsäure war das Emporschnellen des Lactatspiegels, der gleich bei der ersten Blutabnahme der Saccharoseperiode (Blutabnahme 9) um fast 2 mg% höher lag als der Anschlußwert aus der vorausgegangenen ersten Versuchsperiode. Mit einem Durchschnittswert von 7,3 mg% war die Zunahme um 0,8 mg% deutlich.

Um die saccharose- und maltosereichen Formeldiätperioden zu trennen, war die dritte Formeldiätperiode eingeschoben worden. Ihre Formeldiät entsprach der der ersten Versuchsperiode und sollte die Untersuchungsparameter auf die Ausgangswerte zurückführen. Dies zeigte sich auch in einer kontinuierlichen Verminderung des Serumharnsäurespiegels bis gegen Ende dieser Periode. Der Mittelwert die-

ses Abschnittes von 3,6 mg% lag auf gleicher Höhe wie das Serumharnsäuremittel der vergleichbaren ersten Formeldiätperiode.

Den Durchschnittswert überschritten drei Versuchspersonen (Nr. 1, 3, 6), die restlichen drei (Nr. 2, 4, 5) blieben darunter (siehe Abbildung 1).

Die Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin nahm um 20 mg geringfügig auf 329,9 mg zu.

Der Lactatspiegel fiel nach anfänglichem Verweilen auf dem Niveau der vorausgegangenen Periode zur Mitte dieses dritten Formeldiätabschnittes ziemlich abrupt auf 6,1 mg% ab, einem Wert der in etwa dem Mittel des vergleichbaren ersten Versuchsabschnittes entsprach (6,5 mg%).

Die vierte Formeldiätperiode des Versuchs, mit einem Kohlenhydratanteil von 78,6 % in Form von Maltose, brachte eine deutliche, fast lineare Abnahme des Harnsäurespiegels im Serum auf durchschnittlich 3,2 mg%. Die Werte von vier Versuchspersonen (Nr. 1, 2, 3, 4) lagen dabei knapp unter diesem Durchschnittswert, der einer Versuchsperson (Nr. 6) darüber und einer weiteren (Nr. 5) darunter.

Die Harnsäureausscheidung der Versuchspersonen nahm mit 256,6 mg/24 h deutlicher zur vorangegangenen Periode ab, als dies beim Übergang von der ersten zur zweiten Formeldiätperiode der Fall war.

Den stärksten Einfluß hatte die maltosereiche Formeldiät auf den Blutlactatspiegel, der gleichmäßig bis zum Ende der Periode anstieg, wo er seinen Höchstwert mit 8,5 mg% erlangte und zu einem Durchschnittswert von 8,2 mg% beitrug. Dieser Wert überstieg den der vorausgegangenen dritten Formeldiätperiode um 2,0 mg%. Der Durchschnittswert der Saccharoseperiode wurde um 0,9 mg% übertroffen.

Bei der Nachmittagsblutabnahme der ersten Formeldiätperiode lag der Durchschnittswert des Serumharnsäurespiegels der Versuchspersonen mit 4,6 mg% erheblich über dem Durchschnitt der Nüchternwerte dieser Periode von 3,6 mg%, ebenso der Blutlactatspiegel von 7,8 mg% über dem Durchschnittswert von 6,5 mg% (siehe Tabelle 7 und 8, Abbildung 4 und 5).

In der zweiten Formeldiätperiode (Saccharose) lag der Durchschnitt der Serumharnsäurespiegel am Nachmittag mit 4,23 mg% nur unerheblich über dem Durchschnitt der Nüchternwerte von 4,2 mg%. Der Durchschnitt des Blutlactatspiegels von 10,3 mg% überstieg jedoch den Mittelwert der Nüchternwerte dieses Versuchsabschnittes um 3,0 mg%.

In der dritten Formeldiätperiode unterblieb die Nachmittagsblutabnahme aus technischen Gründen, diese Formeldiätperiode entspricht jedoch der ersten.

Bei der Nachmittagsblutabnahme der vierten Formeldiätperiode (Malto-
se) war der Durchschnitt des Harnsäurespiegels mit 3,6 mg% nur unwesentlich über dem Mittel der Nüchternblutentnahme von 3,2 mg%.

Der Blutlactatspiegel überstieg mit 9,8 mg% erneut den Durchschnitt der Nüchternwerte von 8,2 mg% beträchtlich.

4. DISKUSSION

Der Harnsäurespiegel der sechs Versuchspersonen betrug in der Normalkostperiode durchschnittlich 4,4 mg%, bei den weiblichen Versuchspersonen 4,2 mg%, bei den männlichen 4,5 mg%. Somit stimmen die für die weiblichen Versuchspersonen ermittelten Werte mit denen von ZÖLLNER (33), der den Mittelwert für Männer mit 4,85 mg% und für Frauen mit 4,05 mg% angibt, bzw. mit den Ergebnissen von HAUGE und HARVALD (15) überein, die für Männer 5,1 mg% und für Frauen 4,0 mg% als Normwert angeben. Im weiteren Sinne bewegen sich die Werte auch in den Bereichen, die von FINN (6), GJOURP (11) und GRAYCEL (12) angegeben wurden.

Eine Anzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen hat sich mit einem Anstieg der Serumharnsäure nach parenteraler Zufuhr von Fructose befaßt (9, 10, 18, 24, 31). Andererseits fanden CURRERI und Mitarbeiter (4), sowie SAHEBJAMI (28) keine bzw. nur geringfügige Veränderungen der Serumharnsäure nach Fructoseinfusionen. Auch Berichte über den Anstieg der Serumharnsäure nach oraler Zufuhr von Fructose liegen vor (8, 31). Gemeinsam ist den meisten dieser Untersuchungen ihre kurze Dauer, die uneinheitliche Zufuhr, sowie meist eine Vernachlässigung der Harnsäureausscheidung, sowie der sie beeinflussenden Parameter wie z. B. des Blutlactatspiegels. Der Zweck unseres Versuches war es, die Wirkung der Disaccharide Saccharose und Maltose auf den Serumharnsäurespiegel, die Harnsäureausscheidung und den Blutlactatspiegel bei sechs stoffwechselgesunden Versuchspersonen unter vergleichbaren Bedingungen über längere Zeit zu untersuchen. Die Gabe reiner Fructose, in größeren Mengen und über längere Zeit, ist wegen ihrer Nebenwirkungen nicht möglich (31).

Bei der Formeldiätperiode mit einem Saccharoseanteil von 79,1 % der Energiezufuhr reagierten alle sechs Versuchspersonen mit einem Anstieg ihres Serumharnsäurespiegels um durchschnittlich 1 mg% im Vergleich zur vorausgegangenen Periode. Nahezu gleichzeitig mit dem Anstieg des Serumharnsäurespiegels war eine Erhöhung des Blutlactatspiegels festzustellen. Diese Beobachtung deckt sich mit den Erkenntnissen von BERGSTRÖM (2), SAHEBJAMI (28), die sie allerdings bei kurzfristigen Infusionsversuchen gewannen und mit Untersuchungen von

FÖRSTER (8), der bei oraler Zufuhr von Fructose einen unerheblichen Anstieg des Lactatspiegels feststellte. LEUTHARD (21) zeigte bereits 5 min. nach oraler Aufnahme von Fructose eine Umwandlung derselben zu Lactat in der Leber. - Dort wird die Fructose unter Mitwirkung von Kethexokinase und unter ATP-Verbrauch zu Fructose-1-Phosphat phosphoryliert, welches von der Leberaldolase in zwei Triose-Moleküle, nämlich Dihydroxyacetonphosphat und D-Glycerinaldehyd gespalten wird (16). D-Glycerinaldehyd wird über verschiedene Wege zu Lactat metabolisiert. So stammt das durch Fructosegaben induzierte Lactat hauptsächlich aus der Leber (2, 28, 32). Die Menge der aus dem Blut in die Leber aufgenommenen Fructose ist von der Aktivität der Leberketohexokinase abhängig, die viermal so hoch ist wie die der Glucokinase und somit die schnellere Metabolisierung der Fructose im Vergleich zur Glucose erklärt. Der starke Anstieg des Blutlactatspiegels hemmt die renale Harnsäureausscheidung (3, 17, 24, 28). Übereinstimmend mit diesen Beobachtungen war in unserem Versuch neben dem bereits erwähnten Anstieg des Serumharnsäurespiegels ein geringer Rückgang der durchschnittlichen Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin im Vergleich zur vorangegangenen Periode zu verzeichnen. Die zwischen Saccharose- und Maltoseperiode eingeschaltete Dextrosinperiode schuf für die Untersuchungsparameter der maltosereichen Diätphase annähernd gleiche Voraussetzungen. Bezüglich des Serumharnsäurespiegels war in der maltosereichen Periode kein Anstieg sondern ein geringer Rückgang im Vergleich zur Dextrosinperiode, jedoch ein starkes Ansteigen des Lactatspiegels zu beobachten. Unsere Ergebnisse decken sich mit denen von FÖRSTER (7, 10), der für orale Glucosegaben keine Veränderung der Serumharnsäurekonzentration, dafür eine deutliche Veränderung der Lactatkonzentration angibt. Auf die renale Hemmwirkung des erhöhten Lactatspiegels dürfte somit auch der stärkere Abfall der Serumharnsäureausscheidung im Urin beim Übergang von der Dextrosinperiode zu der maltosereichen Periode zurückzuführen sein.

Somit zeigte dieser Formeldiätversuch, daß saccharosereiche Formeldiät einen Anstieg des Serumharnsäurespiegels verbunden mit einem Ansteigen des Lactatspiegels und einem geringen Absinken der renalen Harnsäureausscheidung bewirkt; während maltosereiche Formeldiät kei-

nen Einfluß auf den Serumharnsäurespiegel hat.

Sie bewirkt vielmehr einen Anstieg des Blutlactatspiegels, der über renale Hemmechanismen die Harnsäureausscheidung herabsetzen dürfte. Da alle Versuchspersonen gegen Ende des Versuchs an Gewicht verloren haben, muß auch eine Hungeracidose als Ursache der verminderten Harnsäureausscheidung in Erwägung gezogen werden.

Nach diesen Befunden hat ein erhöhter Saccharosegehalt der Nahrung einen Einfluß auf die Harnsäurekonzentration im Serum des Gesunden. Allerdings lagen die in unserem Formeldiätversuch zugeführten Mengen Saccharose erheblich über den in der normalen Kost angebotenen Mengen von durchschnittlich etwa 100 g am Tag (8). Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß bei Gichtkranken, bei deren Verwandten - die in 12 - 25 % hyperuricämisch sind - sowie bei symptomlosen Trägern einer Hyperuricämie, die ca. 1 % der Gesamtbevölkerung ausmachen (29), die Saccharose in der Nahrung den Harnsäurespiegel im Blut beeinflusst. Diese Folgerung steht im Gegensatz zu den Erkenntnissen von ADLERSBERG (1), HARDING und ALLIN (11, 12), die hohe Kohlenhydratgaben in der Diät bei der Behandlung Gichtkranker empfohlen haben.

Weitere Untersuchungen mit derartigen Personen müssen klären, ob für die Ernährung des Hyperurikämikers vor zu hohem Saccharoseverzehr gewarnt werden muß.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Verhalten von Serumharnsäure, Harnsäureausscheidung im Urin und Lactat im Blut unter saccharose- und maltosereicher Formeldiät wurde bei sechs stoffwechselgesunden Versuchspersonen, zwei weiblichen und vier männlichen, untersucht. Der Versuch erstreckte sich über vier Perioden zu je neun Tagen, denen eine gleichlange Periode unter Normalkost vorgeschaltet war.

Auf die saccharosereiche Formeldiät reagierten alle Versuchspersonen mit einem Anstieg des Serumharnsäurespiegels, einer Anhebung des Blutlactatspiegels und einer verminderten Harnsäureausscheidung. Die maltosereiche Formeldiät führte zu einer Anhebung des Blutlactatspiegels und einer verminderten Harnsäureausscheidung. Ein Einfluß der Maltose auf den Harnsäurespiegel der sechs Versuchspersonen war kaum festzustellen.

Es wird zur Diskussion gestellt, daß der Verzehr erhöhter Mengen von Saccharose die Stoffwechsellage des Hyperurikämikers nachteilig beeinflussen kann.

6. LITERATURANGABEN

- (1) ADLERSBERG D. J. Effects of carbohydrate and fat in the diet on uric acid excretion
J. of biol. Chemistry 28 (1939) p. 379
- (2) BERGSTRÖM J., Lactic acid accumulation in connection
HUTMAN E. with fructose infusion
Acta med. scand. 184 (1968) p. 359 - 364
- (3) BURCH R. E., The effect of lactat infusion on serum
KURKE N. uric acid
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127 (1968)
p. 17 - 19
- (4) CURRERI P. W., Absence of fructose-induced hyperuric-
PRUITT B. A. aemia in men
Lancet 1 (1970) p. 839
- (5) FARQUAR J. W., Glucose , insulin and triglyceride respon-
FRANK A. ses to high and low carbohydrate diets in men
J. of clin. invest. 45, 10 (1966)
- (6) FINN R. Frequency distribution curve of uric acid
in general population
Lancet 2 (1966) p. 158
- (7) FÖRSTER H. Grundlagen für die Verwendung der drei Zuk-
keraustauschstoffe Fructose, Sorbit, Xylit
Med. u. Ernähr. 13 (1972) S. 7
- (8) FÖRSTER H., Anstieg der Konzentration der Serumharn-
BOECKER S., säure nach akuter und chronischer Zufuhr
ZIEGE M. von Saccharose, Fruktose, Sorbit, Xylit
Med. u. Ernähr. 13 (1972) S. 193 - 196
- (9) FÖRSTER H., Erhöhung von Serumharnsäure und Serum-
MEYER E., bilirubin nach hochdosierten Infusionen von
ZIEGE M. Sorbit, Xylit und Fructose
Klin. Wschr. 48 (1970) S. 878 - 879

- (10) FÖRSTER H., Anstieg der Serumharnsäure nach Fructose
MEHNERT H., Klin. Wschr. 45 (1967) S. 436
ALHOUG J.
- (11) GJOURP S., The uric acid concentration in serum deter-
POULSEN H., mined by enzymatic spectrophotometry
PRAETORIUS E. Scand. J. clin. Lab. Invest. 7 (1955) p. 201
- (12) GRAYCEL A. Diagnostic significance of hyperuricaemia
in arthritis
New engl. J. of med. 265 (1961) p. 763
- (13) HARDING V.J., The effects of high fat diets on the content
ALLIN K.D. of uric acid in blood
J. of Biol. Chem. 63 (1925) p. 37
- (14) HARDING V.J., Influence of fat and carbohydrate diets upon
ALLIN K.D. the level of blood uric acid
J. of biol. chem. 72 (1927) S. 631 - 643
- (15) HAUGE M., Heredity in gout and hyperuricaemia
HARVALD B. Acta med. Scand. 152 (1955) p. 247
- (16) HERMAN J. B., et al. Diabetes prevalence and serum uric acid
Diabetes 16 (1967) p. 858
- (17) HEUKENKAMP P.U., Fructose induced hyperuricaemia
ZÖLLNER N. Lancet 1 (1971), p. 808 - 809
- (18) HEUKENKAMP P.U., Zum Mechanismus des Serumharnsäurean-
ZÖLLNER N. stiegs unter konstanter Fructoseinfusion
beim Menschen
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77 (1971)
S. 177 - 180
- (19) HOHORST H.J. in: H.U. Bergmeyer
"Methode der enzymatischen Analyse"
Verl. Chemie (1970) 2. Aufl. Bd. 2, S. 1425
- (20) KARLSON P. Lehrbuch der Biochemie (1970) 7. Aufl.

- (21) LEUTHARDT F. Der Stoffwechsel der Fructose
Schweiz. Med. Wschr. 90 (1960) S. 455
- (22) McDONALD J. The effects of various dietary carbohydrates
on the serum lipids during a five-day-regimen
Clin. Sci. 29 (1965) p. 193
- (23) METZ D.P. "Gicht"
Stuttgart 1971
- (24) PEERHENTUPA J. , Fructose induced hyperuricaemia
RAIVIO W. Lancet 2 (1967) p. 528 - 531
- (25) PRAETORIUS E. An enzymatic method for the determination
of uric acid by ultraviolet spectrophotometry
Scan.J. of clin. Lab. Invest. 1 (1949) p. 222
- (26) PRAETORIUS E. Enzymatic determination of uric acid with
detailed directions
Scan.J. of clin. Invest. 5 (1953) p. 273
- (27) PROIR J.A.M. , Hyperuricaemia, gout and diabetic abnormality
ROSE F.S. , in Polynesian people
HARVEY H.P.B. , Lancet 1 (1966) p. 333
DAVIDSON F.
- (28) SAHIBJAMI H. , Effects of fructose infusion on lactate and
SCALETAR R. uric acid metabolism
Lancet 1 (1971) p. 366 - 369
- (29) SCHETTLER G. Innere Medizin (1970) Bd. 2, S. 226
- (30) SCHULER B. , "Die Gicht" (1969) Aesopus-Verlag
SCHMID K.
- (31) STIRPE F. , Fructose induced hyperuricaemia
DELLA CORTE E. , Lancet 2 (1970) p. 1310
BONETTI E. ,
ABBONDANZA A.

- (32) WEICHSELBAUM T.E., Role of the human liver in the assimilation
MENDELOFF A.L. of intravenously administrated fructose
Metabolism 2 (1953) p. 450
- (33) ZÖLLNER N. Eine einfache Modifikation der Harnsäure-
bestimmung
Z. klin. Chemie 6 (1963) S. 1
- (34) ZÖLLNER N., Untersuchungen über die Plasmalipide bei
WOLFRAM G., extrem fettarmer, kohlenhydratreicher
LONDONG W. Kost
Z. ges.exp.Med. 140 (1966) S. 24

7. ANHANG (Tabellen, Abbildungen)

Tabelle 1

Zusammensetzung der Formeldiät der 1. und 3. Periode

Nährstoff- quelle	g	Nährstoff	g	Cal	Eiw. %	F %	KH %
Hyperproti- dine einheit- licher Charge	114,0	Eiweiß	104,9	430	14,3		
Malto- dextrin 19	345,0	Kohlenhydrat	326,0	1337			44,4
Butter	75,0	Fett	62,6	582		18,3	
Olivenöl	57,2	Fett	57,5	532		17,7	
Safloröl	14,0	Fett	14,0	130		4,3	
				3012	14,3	40,3	44,4

Bei 2500 Cal. wurde mit 800 ml H₂O, bei 3000 Cal. mit 1000 ml und bei 3500 Cal. mit 1200 ml Wasser angerührt.

Tabelle 2

Zusammensetzung der Formeldiät der 2. Periode

Nährstoff- quelle	g	Nährstoff	g	Cal.	Eiw. %	F %	KH %
Hyper- protidine einheitl. Charge	114,0	Eiweiß	104,9	430	14,3		
Saccharose Rohrzucker	598,9	Kohlenhy- drat	597,7	2451			79,1
Butter	12,8	Fett	10,6	99		3,2	
Olivenöl	9,8	Fett	9,8	91		2,9	
Safloröl	3,0	Fett	3,0	28		0,9	
				3099	14,3	7,0	79,1

Gehalt an:	2500	3000	3500	Kal	in allen Perioden
Na	1,7	2,2	2,6	mg%	
K	0,8	1,0	1,2	mg%	
Ca	65,2	81,5	97,8	mg%	

Tabelle 3

Zusammensetzung der Formeldiät der 4. Periode

Nährstoff- quelle	g	Nährstoff	g	Cal	Eiw. %	F %	KH %
Hyperproti- dine einheitl. Charge	114,0	Eiweiß	104,9	430	14,3		
Maltose krist.(Merck) einheitl. Charge	587,0	Kohlen- hydrat	575,3	2359			78,6
Butter	12,8	Fett	10,6	99		3,2	
Olivenöl	9,8	Fett	9,8	91		2,9	
Safloröl	3,0	Fett	3,0	28		0,9	
				3007	14,3	7,0	78,6

Tabelle 4

Wirkung der verschiedenen Kostformen auf die Serumharnsäure (ml/100 mg)

Vp	1	2	3	4	5	6	8	9	10	12	13	14	15	16	17	19
			Normalkost			Dextrosin			Saccharose			Dextrosin				Maltose
1	2,8	4,0	3,0	4,2	3,0	4,0	3,8	3,5	5,1	4,3	4,0	4,3	3,8	3,5	3,2	3,2
2	5,4	4,2	5,2	4,9	3,4	3,3	3,4	3,8	4,0	3,1	3,0	2,5	3,1	3,5	3,1	3,0
3	3,5	4,6	3,6	4,7	3,1	-	2,9	3,7	4,9	3,7	4,6	5,0	4,3	3,3	3,0	3,3
4	3,9	5,3	3,8	4,6	3,1	-	4,0	4,1	3,4	4,7	3,9	3,0	3,6	3,6	2,7	3,0
5	3,1	3,5	3,6	4,0	2,9	-	2,8	3,8	3,3	3,2	2,3	2,4	3,0	2,7	2,8	2,8
6	4,7	5,7	4,6	5,6	3,9	-	4,1	4,7	4,7	5,5	5,0	4,6	3,8	4,7	4,3	4,2
MW	3,9	4,6	4,0	5,0	3,2	3,6	3,5	3,9	4,2	4,1	3,8	3,6	3,6	3,6	3,2	3,3
PMW		4,4				3,6			4,2			3,6			3,2	

MW = Mittelwert der jeweiligen Blutabnahme

PMW = Mittelwert der einzelnen Versuchsabschnitte

(Setzt sich aus den Mittelwerten der 2. und 3. Blutabnahme der jeweiligen Formeldiätperiode zusammen)

Tabelle 5

Wirkung der verschiedenen Kostformen auf die Harnsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin (mg/24 h)

Vp	Normalkost				Dextrosin				Saccharose				Dextrosin				Maltose			
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	12	13	14	15	16	17	19				
1	551	229	420	629	308	273	243	182	259	240	295	216	221	269	200	176				
2	570	350	432	503	288	230	208	210	282	223	251	243	234	343	256	196				
3	1045	388	550	551	266	481	288	172	387	344	325	343	422	357	104	262				
4	855	412	616	576	-	196	300	354	352	365	292	300	363	280	351	344				
5	876	468	485	583	424	243	404	366	216	325	291	347	406	280	300	261				
6	-	323	1656	642	547	513	400	543	-	420	504	350	512	425	275	352				
MW	785	362	693	550	366	322	325	304	299	319	326	300	359	325	247	265				
PMW		597				323			310			330			257					

Tabelle 6

Wirkung der verschiedenen Kostformen auf den Blutlactatspiegel (mg/100 ml)

Vp	Normalkost						Dextrosin			Saccharose			Dextrosin			Maltose		
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	12	13	14	15	16	17	19		
1	6,4	7,8	2,6	8,9	8,2	5,1	5,0	12,8	5,5	11,6	-	7,6	5,8	6,0	7,8	8,3		
2	7,1	5,6	6,2	5,8	8,6	6,9	9,1	8,5	7,6	7,0	7,1	4,7	5,5	7,5	6,7	8,3		
3	5,6	4,5	6,5	6,4	8,7	7,4	9,2	12,7	8,8	8,8	10,2	8,5	10,5	5,8	8,2	8,7		
4	5,8	5,4	10,0	5,5	7,2	4,7	8,3	8,0	8,4	7,4	5,5	5,0	4,5	5,1	5,0	6,9		
5	8,4	8,7	5,7	5,8	4,1	6,0	6,2	4,2	7,0	4,8	7,5	5,0	5,9	8,8	8,8	4,9		
6	6,3	5,1	8,6	7,2	6,7	9,8	5,8	9,2	5,6	4,6	10,3	4,8	5,8	11,2	10,6	14,3		
MW	6,6	6,1	6,6	6,6	7,3	6,7	7,3	9,2	7,2	7,4	8,1	5,9	6,3	7,4	7,9	8,5		
PMW	6,5						6,5	7,3			6,1			8,2				

Tabelle 7

Serumharnsäurespiegel (mg/100 ml) am Nachmittag des letzten Tages des jeweiligen Versuchsabschnittes

Vp	Dextrosin 7	Saccharose 11	Dextrosin	Maltose 18
1	5,1	4,2	ausgefallen	3,8
2	3,7	5,4		2,5
3	5,8	4,0		5,1
4	3,6	4,8		3,0
5	4,1	3,2		2,6
6	4,4	3,7		4,4
MW	4,6	4,23		3,6

Tabelle 8

Blutlactatspiegel (mg/100 ml) am Nachmittag des letzten Tages des jeweiligen Versuchsabschnittes

1	8,0	8,7	ausgefallen	6,1
2	10,0	7,8		10,9
3	8,1	9,9		11,3
4	5,0	12,1		10,9
5	7,5	7,3		6,4
6	8,3	15,7		13,3
MW	7,8	10,3		9,8

Abbildung 1

Harnsäurespiegel im Nüchternserum während saccharose- und maltosereicher Formeldiät

NORMALKOST

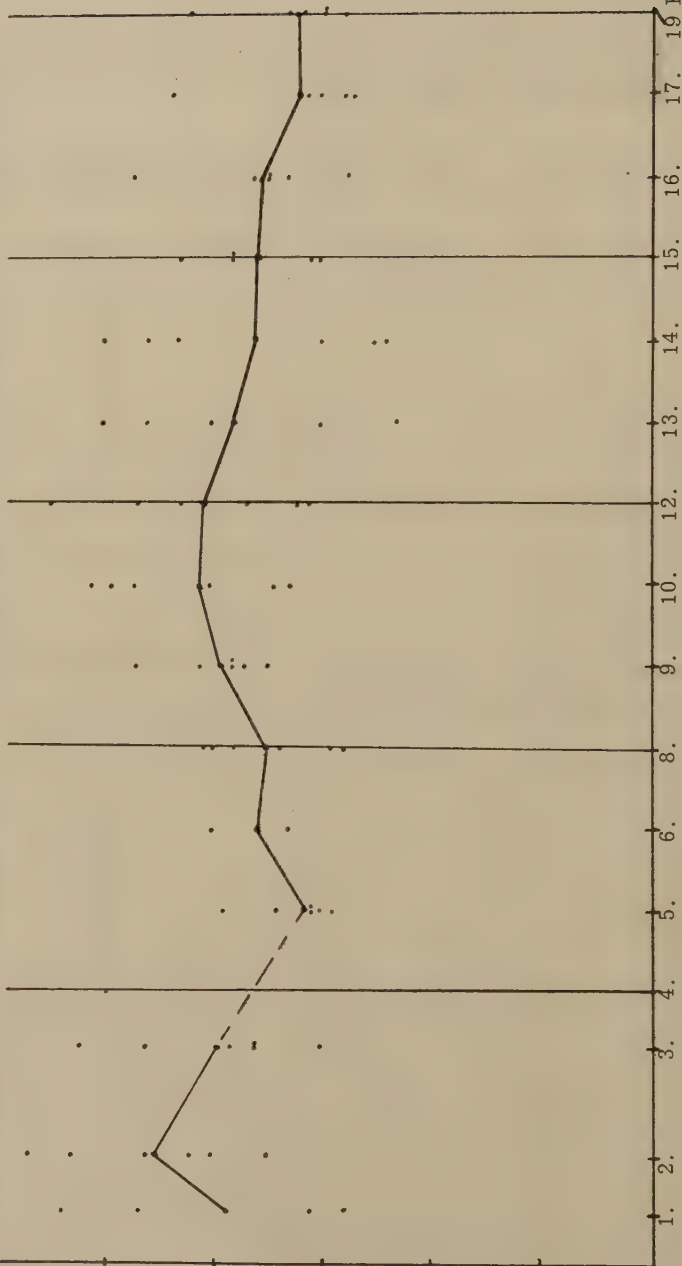
DEXTROSIN

SACCHAROSE

DEXTROSIN

MALTOSE

mg %



Blutabnahme

Abbildung 2

Harnsäure im 24-Stunden-Urin während saccharose- und maltosereicher Formeldiät

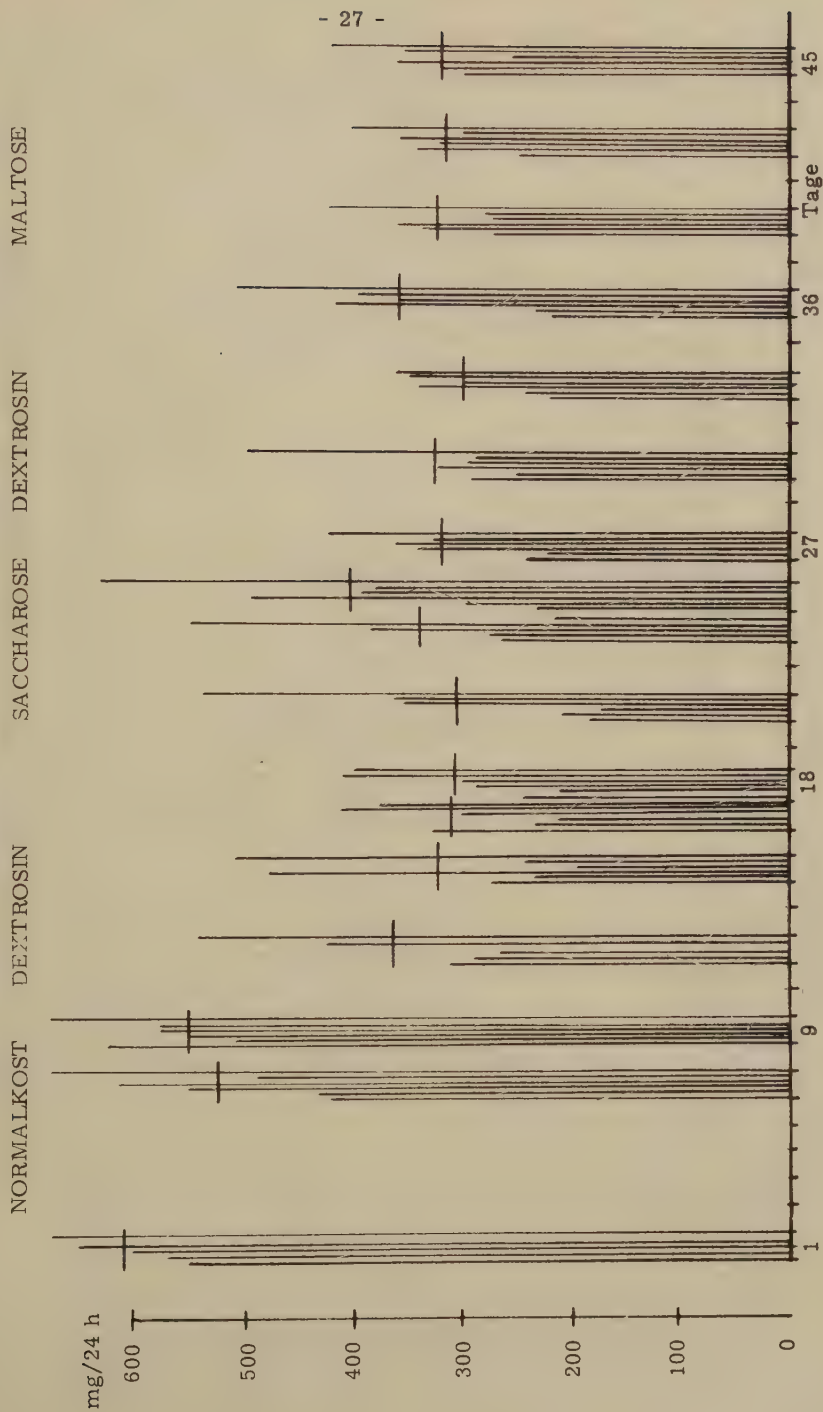


Abbildung 3
Blutlactatspiegel während saccharose- und maltosereicher Formeldiät

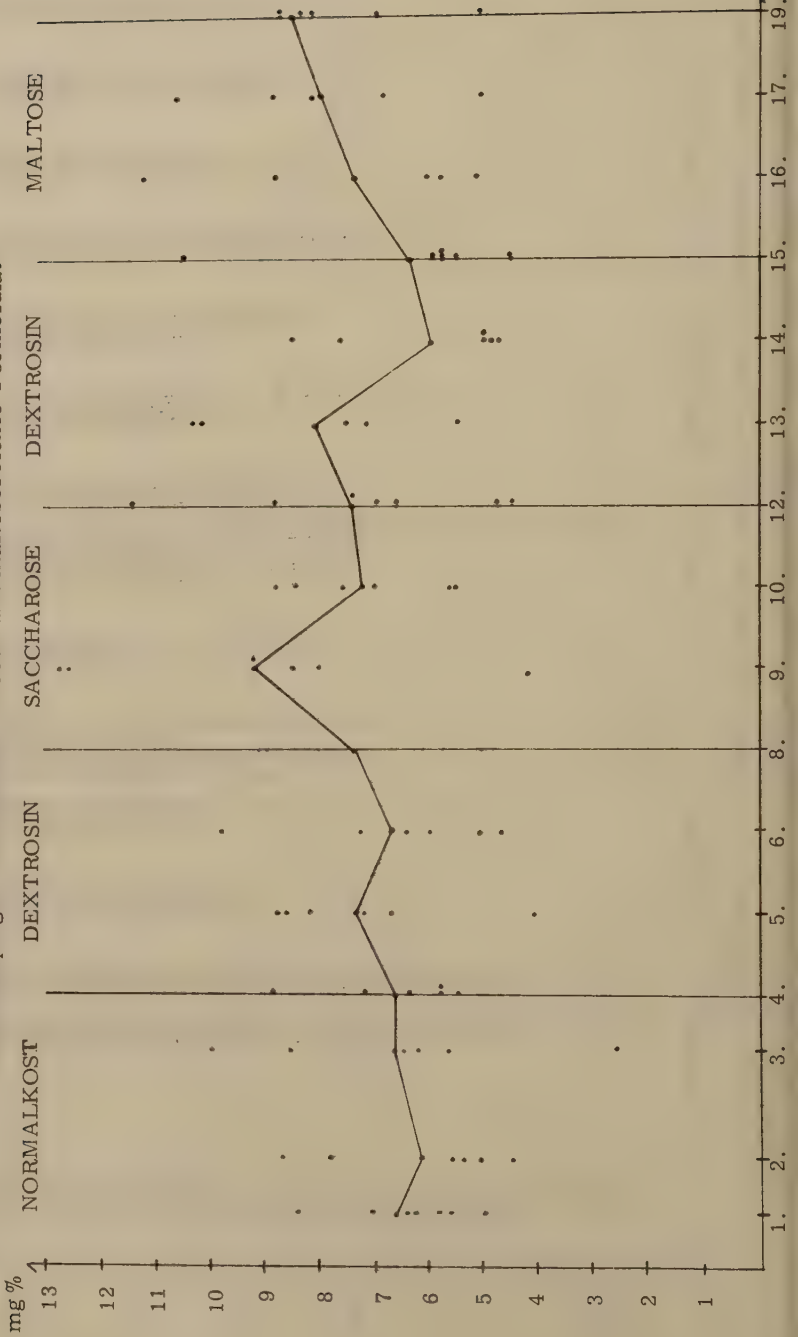


Abbildung 4

Tagesprofile für Serumharnsäure während saccharosereicher und maltosereicher Formelidät

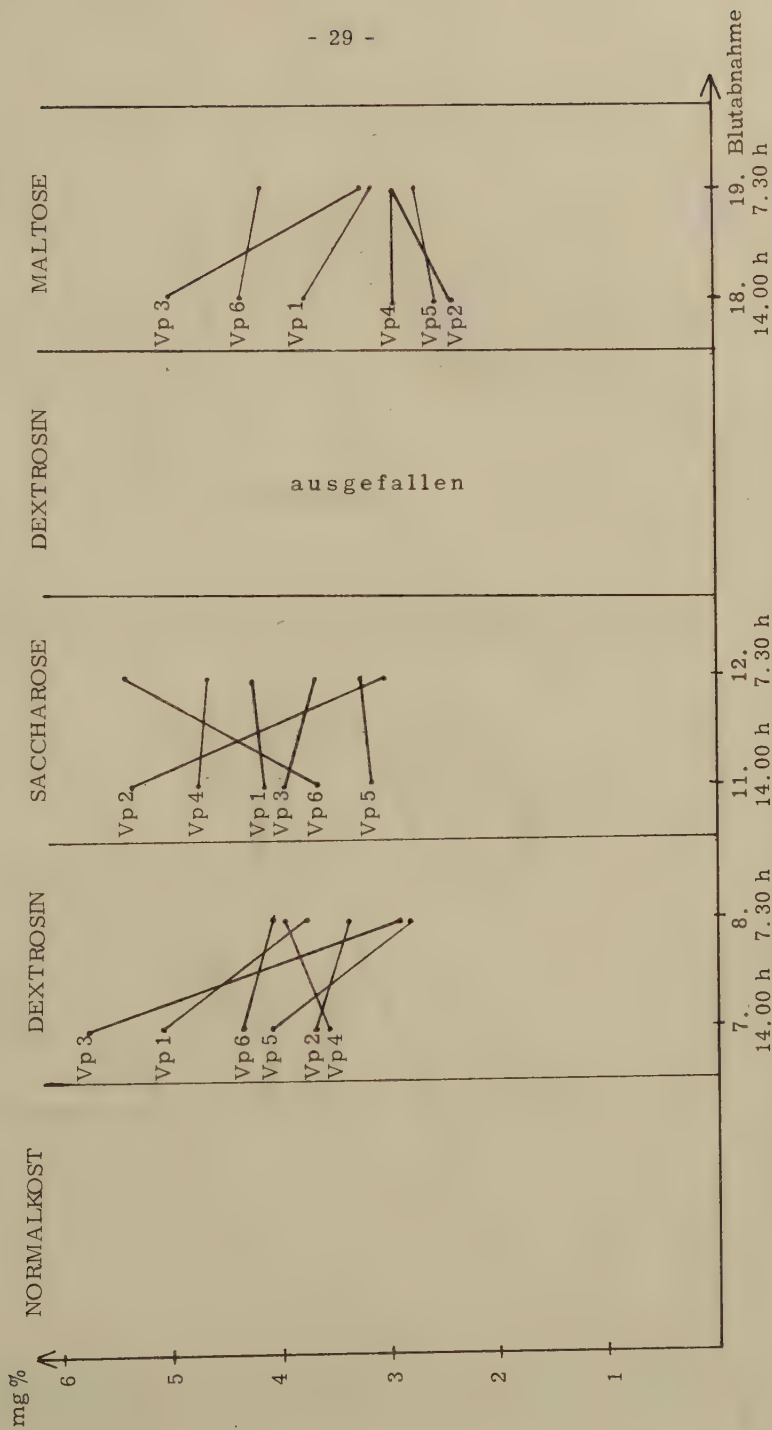
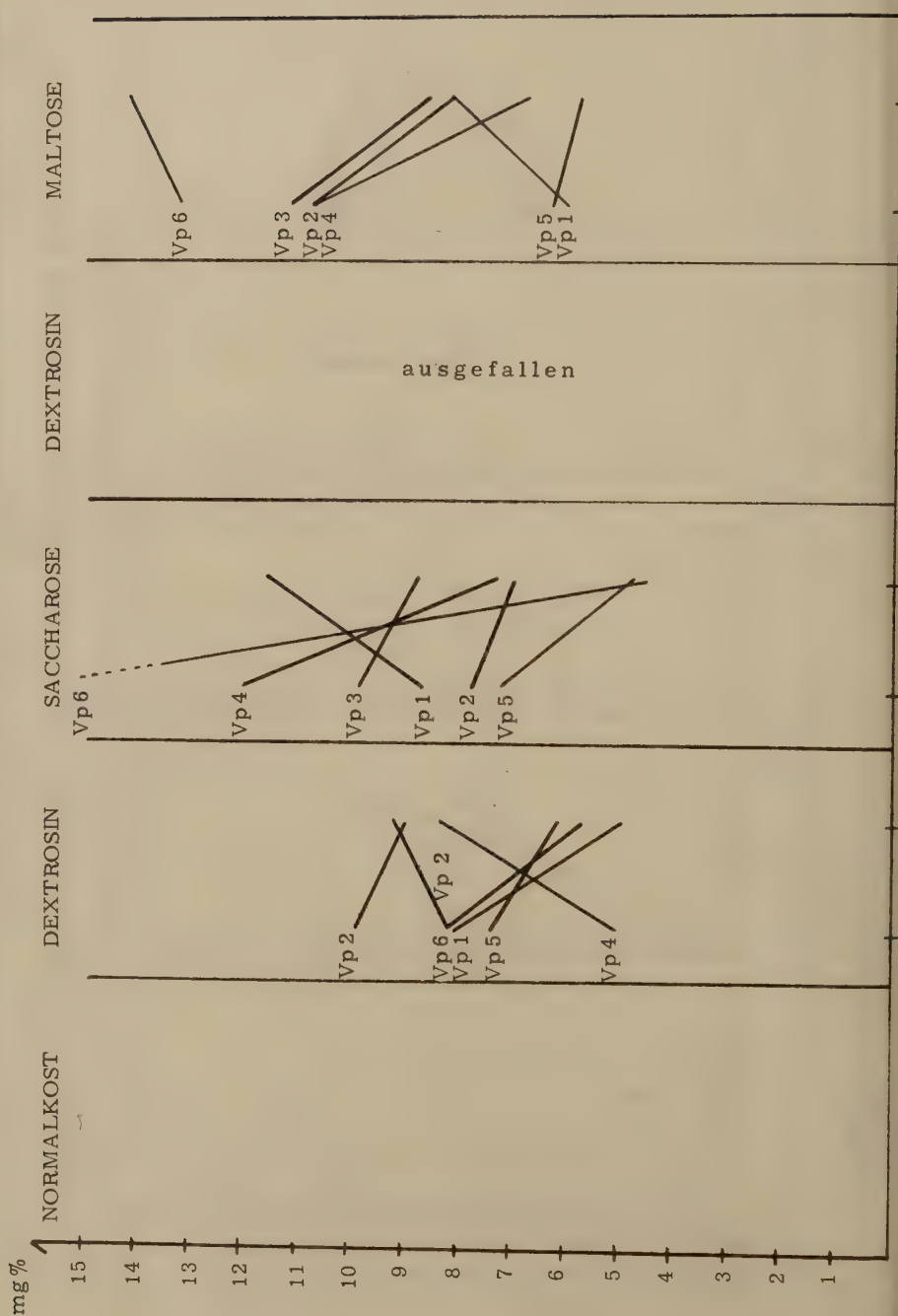


Abbildung 5

Tagesprofile für Blutlactatspiegel während saccharosereicher und maltosereicher Formeldiät



Herrn Priv. Doz. Dr. G. Wolfram möchte ich für die Überlassung des
Themas und seinen freundschaftlichen Rat, sowie seine tatkräftige Un-
terstützung während Versuch und Ausarbeitung besonders danken.

An dieser Stelle sei auch Frau Berger und Fräulein Müller für ihre
freundliche Hilfe im Labor gedankt.

LEBENS LAUF

Thomas Pichlmaier	geboren am 23. Juni 1949 in München als Sohn des Zahnarztes Dr. Max Pichl- maier und seiner Frau Gabriele, geb. Lieser
Schulbildung	September 1955 bis Juli 1959 Volksschule in München September 1959 bis Juli 1968 Albertus- Magnus-Gymnasium, Lauingen
Reifeprüfung	im Juli 1968 in Lauingen
Zahnmedizinstudium	an der Universität München ab Oktober 1968
Vorphysikum	SS 1969
Physikum	WS 1970/71
Staatsexamen	SS 1974
Approbation	Juli 1974
Assistentenzeit	seit September 1974 als zahnärztl. Assistent im Krankenhaus München-Schwabing tätig

